抗菌肽的作用机制、应用及改良策略

汪吴晶[1,2]　高金燕[1*]　佟　平[2]　陈红兵[2,3]

(1.南昌大学食品学院，南昌 330047；2.南昌大学食品科学与技术国家重点实验室，南昌 3300473；3.南昌大学中德联合研究院，南昌 330047)

摘　要：抗菌肽是一类具有抑菌活性的多肽物质，具有多种优点，包括安全无毒、抗菌谱广、稳定性好、杀菌浓度低、分子质量小、致敏性弱等，成为了生物领域的研究热点之一。本文介绍了抗菌肽的研究现状以及应用情况，分析了目前抗菌肽存在的问题及改良策略，并对应用前景进行了展望。

关键词：抗菌肽；抑菌活性；应用

中图分类号：S816.7

近年来随着抗生素的滥用，细菌耐药性、药物残留和环境污染等问题日渐严重，人们对食品、农业和环境安全方面的关注程度也逐年上升，现在寻找新型抗菌剂迫在眉睫。抗菌肽种类丰富，且由于抑菌机制不同于传统抗生素而不易产生耐药性，近年来抗菌肽抑菌机理已成为研究的热点。抗菌肽具有多种优点，如致敏性低、无残留和杀菌浓度低等，符合食品安全及畜产品安全生产的需要，因此具有作为食品添加剂和饲料添加剂的潜质，而且其毒副作用较低并有多种医药功能，在医学上的应用也很广泛。

本文根据近年来国内外的研究报道，从抗菌肽的作用机制、应用现状、存在的问题及改良方案等方面进行综述。

1　抗菌肽研究现状

1.1　抗菌肽概述

抗菌肽是带有正电荷的、螺旋的、序列较短的具有抑菌作用物质的总称，一般是指从各个生物体包括单细胞生物、植物、昆虫、鱼类、鸟类以及哺乳动物等分离出来的[1]，由 12～60 个氨基酸残基组成的多肽，分子质量一般小于 10 ku，被认为是先天免疫的重要组成部分，

收稿日期：2017-04-14

基金项目：国家高技术研究发展计划（863 计划）项目（2013AA102205）;科技部国际科技合作项目（2013DFG31380）;国家自然科学基金（31301524）;江西省自然科学基金计划（20133ACB20009）;江西省科技计划项目（20161BBG70062）;食品科学与技术国家重点实验室项目（SKLF-ZZA-201612,SKLF-QN-201514）

作者简介：汪吴晶(1994—)，女，安徽黄山人，硕士研究生，从事营养与食品卫生学的研究。E-mail:　505341748@qq.com

*通信作者：高金燕，教授，硕士生导师，E-mail:　gaojy2013@ncu.edu.cn

因为其可以抵抗外来微生物的入侵。抗菌肽由于富含疏水基团，通常存在疏水区和亲水区，并且对细胞膜显现出两亲性[2]。目前已经有很多学者从食源性蛋白质中分离出抗菌肽，其中研究最早的是 1966 年从牛乳酪蛋白中分离得到的对多种细菌均具有抑菌作用的抗菌肽[3]。在 1972 和 1980 年，瑞典科学家 Boman[4]和 Hultmark[5]分别通过诱导眉纹天蚕蛾蛹和惜古比天蚕(*Hyalophora cecropia*)发现了类似的具有抑菌活性的物质。而第一个真正意义上的抗菌肽就是由 Boman 命名的天蚕素(cecropins)，该物质对革兰氏阳性和阴性菌都有抑制作用。此后各种抗菌物质陆续被发现，其中昆虫和某些非脊椎动物被广泛研究[6]，迄今为止已发现超过 2 000 种天然存在的抗菌肽[7]。

1.2 抗菌肽作用机制

近年来由于抗生素的滥用出现了很多耐药性的细菌，而抗菌肽对一些耐药性的细菌具有一定的抑制作用[8]，这说明其与抗生素的作用机理可能是不同的。至今为止对于抗菌肽的作用机制还没有一个准确的定论，研究学者提出各种假说，大致可以分为 3 类，一是细胞膜损伤，二是细胞内杀菌，三是通过参与免疫调节发挥抑菌作用。

1.2.1 细胞膜损伤机理

细胞膜损伤机理大致可以分为 2 步，首先抗菌肽选择性的吸附到带有负电荷的细菌细胞膜表面，然后通过穿孔或非穿孔模式进行杀菌[9]。膜穿孔模式可以分为 4 种模型。第 1 种模型是桶-板模型(barrel-stave model)，抗菌肽吸附到细胞膜表面后将其疏水基团嵌入到细胞膜内部，形成孔道结构，从而导致细菌的细胞内容物外溢而死亡，例如 Ctx-Ha[10]；第 2 种模型是毯式模型(carpet model)，抗菌肽改变膜表面张力从而使膜变形，最终导致细胞膜的崩解，研究表明 aurein 1.2[11]就是属于该种作用机制的抗菌肽；第 3 种模型是环形孔模型(toroidal-pore model)，抗菌肽通过聚集作用插入到细胞膜内部，并诱导细菌磷脂单分子层弯曲直至形成直径约 1~2 nm 的环洞，最终导致细菌死亡，例如 Lacticin Q[12]；第 4 种模型是聚集体模型(aggregate channel)，抗菌肽会与细胞膜表面的磷脂分子结合成肽-脂质分子的聚合物而进入到细胞中，从而使细菌受到损伤，例如 Maculatin1.1[13]。而非膜穿孔模式认为抗菌肽是结合在细菌细胞膜表面，然后通过扰乱细胞正常生理功能，例如影响 DNA 复制、RNA 转录或者蛋白质合成等，从而导致细胞死亡。

1.2.2 细胞内杀菌机制

研究表明有些抗菌肽能穿透细菌细胞膜进入细胞质内，影响细胞的生化进程，从而在细胞内起到杀菌作用[14]。例如合成的来自 NK-溶解素的抗菌肽 NK-18[15]，其对革兰氏阴性细菌和阳性菌都有一定的抑制作用，探究其杀菌机制发现 NK-18 不仅可以破坏细胞膜而杀死细菌，也可以进入细胞质内与 DNA 结合，扰乱其生理活性，从而起到杀菌作用，这种双重作用机制使 NK-18 具有很高的活性及稳定性。

1.2.3 通过参与免疫调节发挥抑菌作用

然而不是所有的抗菌肽都是通过直接杀菌而发挥作用的，有的可以通过参与免疫调节作用而发挥其活性[16]。抗菌肽参与免疫调节作用主要有以下几种方式：降低内毒素诱导的炎症反应[17]；诱导细胞因子的分泌，从而募集巨噬细胞等发挥免疫调节作用[18]；诱导促炎症因子的合成[19]；调节适应性免疫作用[20]。虽然这些抗菌肽不能直接杀死细菌，但是其能起到增强机体抗感染的能力。

抗菌肽能发挥抗菌作用而不伤害正常细胞主要是因为抗菌肽表面的正电荷能与带负电荷的细菌细胞膜发生作用，而真核细胞的细胞膜是由不带电荷的中性磷脂、鞘磷脂和胆固醇组成的，所以抗菌肽和细菌膜表面的阴离子的相互作用是杀死细菌的关键因素[21]。此外有学者认为抗菌肽的氨基酸组成会决定其电荷、两亲性以及疏水性等性质，而这些性质恰好会使其作用方式以及对微生物细胞的选择性作用起重要影响[22]。

总之，不管抗菌肽的具体作用机制是哪一种，毋庸置疑的是，其作用机制与细菌表面细胞膜的结构和性质有密切关系。

2 抗菌肽的应用

抗菌肽除了具有较广的抗菌谱外，对真菌、寄生虫甚至病毒都有选择性的抑制作用[23]，同时还具有抗肿瘤[24]、抗原虫、促进伤口愈合[25]以及调节免疫系统[26]等作用，因此抗菌肽在各个行业都有广泛的应用。

2.1 在医学上的应用

抗菌肽在医学上的应用较为广泛。在肿瘤及癌症治疗方面，很多药物在抑制或杀害癌细胞的同时对正常细胞也有一定的影响，而有些抗菌肽能够选择性地抑制肿瘤细胞及癌细胞而不影响正常细胞的生理活动，因此可以用作药物。例如乳铁蛋白肽对肿瘤细胞、乳腺癌细胞、

胃癌细胞等都有抑制作用[27]。多肽药物不仅分子质量小，构效关系简单，易被改造，而且其活性接近于蛋白质药物，疗效显著，因此在新药研发、生产和使用过程中有很大优势，是一种较为理想的药物候选原料[28]。同时有许多抗菌肽类药物已投入市场，例如 daptomycin 作为一种阴离子抗菌肽在 2003 年已获得批准并上市，其可用于因金黄色葡萄球菌等革兰氏阳性菌引起的皮肤感染[29]。

抗菌肽不仅可以作为药物还可以作为药物载体，例如 Laszlo 证明昆虫抗菌肽 pyrrochoricin 的同系物具有运载疫苗的潜力，能够作为施药运载工具[30]，该发现为抗菌肽的应用提供了新的思路。在维护医疗器械方面也有学者进行了相关的研究，Rai 等[31]将天蚕素的蜂毒肽涂布于金纳米粒子表面并应用于医疗器械中，证明了其能防止相关仪器设备的感染，并且固定化后的抗菌肽对人体的毒性很低，若将其应用于各种医疗设备中可以减少维护设备的巨额费用。

总之，由于抗菌肽的多种优点在药物及医疗器械等方面都有较好的应用前景。

2.2 在农业及畜牧业上的应用

抗菌肽由于其独特的优点，在农业和畜牧业都有良好的应用。农业上，抗菌肽在培育抗病品种的同时也能延长农产品保存期；畜牧业上，它可以杀灭动物体内病原菌，提高免疫力，改善动物生产性能等，而且添加的抗菌肽安全无残留，不会对动物产生危害也不会造成环境污染，为养殖业带来可观的经济效益。

植物在生长过程中受到不同微生物不同程度的毒害作用，通过基因工程将抗菌肽基因导入农作物，可以起到抑制植物病原菌生长的作用，培育出新的抗病品种。例如 Osusky 等[32]将昆虫抗菌肽的基因导入土豆中，获得的植株不仅能够抵抗细菌和真菌的感染，而且该效果可以维持 1 年左右。有学者将抗菌肽 Shiva-1 转入烟草中，发现其可以抵抗青枯假单胞杆菌的感染，减轻烟草枯萎症状，从而降低烟草死亡率[33]。抗菌肽不仅可以在植物生长过程中起到保护作用，对采收后的农作物也有一定的防腐作用。例如在马铃薯中导入 *MsrA*3 基因后，不仅可以减少其生长过程中的疾病，而且经改造的马铃薯可以储存超过 2 年而不受病原菌侵害[34]，大大提高了农作物的保存期。

在畜牧业方面，抗菌肽可以作为饲料添加剂而起到抑制动物体内大肠杆菌、沙门氏菌等病原菌生长的作用[35]，促进畜类的生长发育，有效提高畜产品品质。例如曹立亭等[36]将乳

酸链球菌素灌入患有乳房炎的奶牛乳房内，发现其能促进乳腺组织的修复，乳腺上皮细胞合成乳的能力有所提高，该结果表明乳酸链球菌素有望作为奶牛乳房炎的治疗剂。

抗菌肽能够杀灭动物体内细菌和病毒，从而提高动物的生产性能，例如刘红健等[37]在母猪的饲料中添加少量的抗菌肽后，不仅使仔猪的成活率大大提高，而且平均净增重等也得到了一定程度的提高，侯振平等[38]在对仔猪投喂了大肠杆菌后投喂乳铁蛋白素 B（Lfcin B）和天蚕素 P1（Cec P1），发现这 2 种抗菌肽能够在一定程度上改善仔猪的生长性能，降低腹泻率，缓解断奶应激，有利于仔猪健康生长。黄木家等[39]用 2%的抗菌肽制剂代替血浆蛋白粉后，发现添加抗菌肽组仔猪日增重有所提高，饲料转化率有所改善，有效缓解了仔猪的断奶应激综合征，减少了腹泻率，大大提高了仔猪的健康水平。

在提高动物免疫力方面抗菌肽也有一定的作用。Jia 等[40]将弧菌注射进银大马哈鱼体内，用 2 种抗菌肽的混合物饲养大马哈鱼，结果表明，抗菌肽能提高鱼类的抗感染能力，降低大马哈鱼死亡率。姜珊等[41]在罗非鱼幼鱼饲料中添加适量抗菌肽后对幼鱼的成长有一定的促进作用，而且能提高其免疫力以及存活率，但超过一定的剂量则会产生副作用。吕尊周等[42]发现，在饲料中添加一定量的抗菌肽后能提高鸡的血清免疫水平，促进脾脏内白细胞介素 2 的基因表达，从而增强鸡的免疫力。杨玉荣等[43]在雏鸡饮水中添加鸵鸟皮肤抗菌肽，结果表明该抗菌肽能够促进雏鸡免疫器官的发育，增加 T 淋巴细胞数量，并增强机体的细胞免疫力。

2.3 在食品工业上的应用

在食品工业上，抗菌肽可以作为天然食品防腐剂添加到食品中，有效减少大肠杆菌和沙门氏菌等引起的疾病，并且和热处理相比可以更好地保持食品的风味，此外，因有些抗菌肽在高温下仍具有良好的稳定性，因此可以用于需加热的食品中。例如 Nisin 是由乳酸链球菌分泌的一种能够抑制部分革兰氏阳性菌的多肽类物质，是一种安全的、天然的食品防腐剂，在各种食品中都具有良好的抑菌效果。现在有很多国家将 Nisin 用于食品防腐剂，且不少国家对其添加量没有作限制，例如英国和法国等[44]。

抗菌肽除了能当作天然防腐剂用于食品中，还能用作添加剂以提高食品质量，例如在奶酪中加入改良的乳酸球菌素 3147，发现其可以通过维持非发酵乳酸菌菌群的平衡而提高食品风味[45]。

除此之外还可以在食品包装中加入抗菌肽或者将抗菌肽直接喷洒在食品上从而达到生物活性包装的目的[46]。该法不仅安全卫生，能有效抑制致病菌的生长，而且还能延长食品的保质期，特别是对于蔬菜以及肉类食品，将可食用的抗菌肽喷洒在其表面可以降低其水分流失速度并维持其良好的外观[47]。Quintieri 等[48]在奶酪包装材料上涂抹了乳铁蛋白肽，可以抑制假单胞菌等微生物的生长，并有效延长食品保质期。

总之随着科学技术的发展抗菌肽在各个行业都将具有更高的利用价值。

3 抗菌肽应用存在的问题与解决方法

虽然抗菌肽具有多种显著优点，包括安全无毒、抗菌谱广、杀菌浓度低、稳定性好、分子质量小、致敏性弱等[49]，而且能够有效抑制或杀灭耐药细菌，但是目前对抗菌肽的研究主要集中在实验室层次上以及体外试验上，若想将其投入市场或医学方面还需解决一系列的问题。下面结合近年的研究，针对抗菌肽存在的问题和改造策略进行了分析。

3.1 来源问题

抗菌肽的来源主要有 4 个方面，其一，从生物体中直接分离纯化，提取出内源性抗菌肽。抗菌肽来源广泛，但是其在生物体内的天然含量比较低，资源有限，而且分离纯化需要借助多种色谱技术，生产成本高而且难以大规模生产；其二，用蛋白酶对抗菌蛋白进行酶解从而制备抗菌肽，虽然其操作简便，成本低廉，且酶解后的产物表现出较高的活性，但提取步骤繁琐且效率低，纯化的成本比较高，如何对肽键进行定向酶解，快速、高通量制备抗菌肽是目前的关键问题；其三，根据已知的抗菌肽的氨基酸序列采用化学合成法制备小分子抗菌肽，该法能够快速获取目标多肽，但该方法也存在成本高，价格昂贵等缺点，而且难以保持抗菌肽的天然结构。其四，利用基因工程将抗菌肽基因导入工程菌内，通过生物体内的表达获得所需的抗菌肽，该法可形成多种产品且产量较大，但是该方法获得的抗菌肽易被宿主菌分泌的蛋白酶降解，很难获得纯品，且产物是否对宿主具有毒性还有待研究。

上述 4 种方法都存在成本高而效率不高的缺点，快速分离制备抗菌肽是其广泛应用的关键，所以如何从抗菌肽的来源出发，结合其自身的特点开发出新的、高效的制备方法值得我们进一步探究。例如可以通过对氨基酸序列进行合理的设计来合成比母肽具有更强抑菌活性的肽段。对于通过基因工程获得抗菌肽我们可以选择合适的宿主菌，从而提高抗菌肽的表达量和抑菌活性，或者采用融合表达的方式来减少抗菌肽对宿主菌的损伤[50]。

3.2　安全性问题

目前对于抗菌肽的研究主要基于体外模型和有限的临床试验，对毒理性方面的研究还不够深入，若想将其投入医学使用对于毒性、致畸性、致敏性等问题需进一步研究，对于给药剂量和给药方式等方面也需要进行临床试验来确定[51]。例如已知的可局部应用于临床的多黏菌素(polymyxins)和短杆菌肽 S (gramicidin S)都是属于肽类抗生素，主要是由细菌产生并经结构修饰而获得，其对于治疗感染是有效的，但是却具有毒性，所以不能用作全身用药。

结构对抗菌肽的性质影响很大，为了确保抗菌肽的安全，可以通过改造抗菌肽的结构或进行修饰，使之在保持活性的同时降低对生物体的毒副作用。Avitabile 等[52]用丙氨酸代替从欧洲林蛙中分离得到的抗菌肽 Temporin-B 中的 1~2 个氨基酸残基，并添加赖氨酸，结果发现经过改造后的抗菌肽对革兰氏阳性菌的抑制作用显著增强，而且不表现溶血性。对活性肽进行截取以提高其抑菌活性并降低毒副作用也是一种有效办法，例如 Dong 等[53]将禽 β-防御素 4 进行截取后，发现在提高其抑菌活性的同时降低了其溶血毒性。有学者发现抗菌肽 Polybia-MPI 对肿瘤细胞有杀伤活性，但易被酶解而且有毒性，通过将其序列中的酰胺键替换成硫代酰胺键而得到高活性、高稳定性且低毒性的 MPI-1[54]。将聚乙二醇（PEG）与抗菌肽缩合也是降低抗菌肽溶血性的方法。例如 Morris 等[55]将人源抗菌肽和天蚕抗菌肽进行杂合后得到杂合肽，将杂合肽进行 PEG 化后发现其对肺上皮细胞的毒性显著降低。

3.3　活性和体内稳定性问题

虽然抗菌肽具有较高的活性，但是与抗生素相比，很多抗菌肽还不足以被应用于市场中。所以学者们在提高抗菌肽活性方面也做了很多研究，将抗菌肽和各种物质进行偶联是一种较为常见且有效的方法[56]。例如李婷等[57]在黄鲫蛋白抗菌肽中添加一定量的葡萄糖和蔗糖，通过美拉德反应提高了抗菌肽对指示菌的抑制活性。此外，由于电荷的数量可以影响抗菌肽与细菌细胞膜的结合能力，所以在一定范围内用带正电的氨基酸取代负电荷氨基酸来增加抗菌肽的正电荷，可能对提高抗菌肽的抑菌活性有一定的作用。或者将抗菌肽和其他物质同时使用，在协同作用下也可能会具有较高的活性。例如有学者发现抗菌肽 indolicidin 和抗生素左氧氟沙星能通过酰胺结合，该复合物对革兰氏阳性菌的抑制作用显著提高[58]。

目前很多学者对抗菌肽在体外的稳定性做了研究，并证明了某些抗菌肽在高温、酸碱等条件下具有良好的稳定性而且有耐冻融的特性。例如王臣等[59]设计了新型的天蚕素类抗菌

肽，并证明其在 100 ℃下水浴加热 2 h 后仍具有良好的抑菌活性，但是抗菌肽易被人体内的蛋白酶降解而导致其稳定性差。又如 Grönberg 等[60]研究发现抗菌肽 LL-37 与胰蛋白酶混合培养 6 h 后会失去其抑菌活性。

从蛋白酶的特性出发可以帮助我们更有效地提高抗菌肽在体内的稳定性。人体内的蛋白酶大致可以分为 2 种，一种是作用于肽链末端的肽链端酶，另一种是作用于肽链内部的内肽酶类。我们可以将抗菌肽进行修饰，从而使蛋白酶对其的结合能力降低，例如针对易被肽链端解酶降解的多肽类物质，可以采用末端封阻的方法来防止肽段的降解，也就是对 N 端和 C 端氨基酸进行修饰，主要有 C 端酰胺化、N 端乙酰化和脱氨基等方法。而防止内肽酶的水解可以通过在特异性剪切位点附近使用 *D* 氨基酸替代 *L* 氨基酸的方法，或者将线性肽链进行环化从而维持肽链结构的稳定性[61]。例如 Carmona 等[62]在研究抗菌肽 Pin2 时利用 *D* 氨基酸替代 *L* 氨基酸后，不仅抑菌活性没有受到影响，而且能够在血清以及胰蛋白酶等环境下保持较高的抑菌活性。Chan 等[63]将抗菌肽 Gomesin 进行环化后，不仅肽链的稳定性得到了显著改善，而且其抗肿瘤、抗疟疾活性得到了提高。除了以上的方法，还有学者发现将抗菌肽进行固定化可以增加抗菌肽的稳定性。例如 Dutta 等[63]将抗菌肽固定到聚甲基丙烯酸羟乙酯上，发现其对细胞的毒性显著降低。

总之，抗菌肽的电荷性质和疏水性都会影响抗菌肽和细菌细胞膜作用，从而影响抗菌肽的抑菌活性和稳定性，所以通过对抗菌肽的结构进行改造来提高其活性是一个值得研究的方向。另外在研究体内活性、稳定性以及安全性时选择合适的动物模型以及接种途径也是至关重要的。在保证了抗菌肽的安全性以及高活性后无论在医学、食品还是畜牧业上，其都将会有更好的应用，而寻找到更优效的制备抗菌肽的方法后也将便于我们更快捷地发掘出有益的肽类物质，在各个行业也都将具有更高的利用价值。

4 小结与展望

目前针对已被发现的抗菌肽已有较多的研究，但其作用机制以及作用机制与结构之间存在的关系尚不明确。但我们相信，随着科学技术的发展以及生物技术的日趋完善，我们将会对抗菌肽的作用机制有更为准确的理解，也将从各种生物体中获得更多的高活性且安全的抗菌肽。目前学者正在努力寻找可以替代市场上产生耐药性的抗生素类药物的抗菌肽，或者将抗菌肽与传统抗生素联合使用来发挥协同效应，之后也会在减少毒性及缩小生产成本等方面

进行优化，在增大抑菌谱以及提高抑菌性能方面也将会有更大的突破。而部分抗菌肽不直接对病菌产生作用，而是通过调节宿主的免疫系统从而清除病原体，这也为治疗感染提供了一种新思路。在食品的应用方面，特别是将安全的抗菌肽喷洒在蔬菜等食物上，从而延长保存期以及感官品质，或者直接涂抹在包装袋上，这将对食品的安全性以及保存期都有很好的保证。在畜牧业方面的重要性更是不言而喻，众多试验结果表明抗菌肽可作为饲料添加剂提高畜产品各方面性能，但抗菌肽的安全性、药物动力学以及其效果等方面还需要进一步探讨，对于抗菌肽的改造方面也需要进行更深入的研究。

总之，对抗菌肽作用机制、安全性、抑菌活性和稳定性等方面的研究我们任重而道远，但是我们相信随着研究的深入，抗菌肽的价值会在各行业得到更好的利用，而其所存在的问题也会被解决，其将会造福于全人类。

参考文献：

[1] 黄海凤,缑三虎,马银云,等.抗菌肽在细菌感染动物模型中的抗菌活性和毒性评价方法研究进展[J].动物医学进展,2016,37(3):103–108.

[2] SPLITH K,NEUNDORF I.Antimicrobial peptides with cell-penetrating peptide properties and vice versa[J].European Biophysics Journal,2011,40(4):387–397.

[3] KATZIRKATCHALSKY A,LAHAV E,SODE MORGENSEN M.Polypeptidic anti-biotic substances derived from casein:US Patent 3764670[P].1970-10-28.

[4] BOMAN H G,NILSSON I,RASMUSON B.Inducible antibacterial defence system in *Drosophlia*[J].Nature,1972,237(5352):232–235.

[5] HULTMARK D,STEINER H,RSMUSON T,et al.Insect immunity:purification and properties of three inducible bactericidal proteins from hemolymph of immunized pupae of *Hyalophora cecropia*[J].European Journal of Biochemistry,1980,106(1):7–16.

[6] YI H Y,CHOWDHURY M,HUANG Y D.Insect antimicrobial peptides and their applications[J].Applied Microbiology and Biotechnology,2014,98(13):5807–5822.

[7] MIKUT R,RUDEN S,REISCHL M,et al.Improving short antimicrobial peptides despite elusive rules for activity[J].Biochimica et Biophysica Acta (BBA):Biomembranes,2016,1858(5):1024–1033.

[8] ZHENG H,FEI D,LIU B H,et al.R-Thanatin inhibits growth and biofilm formation of methicillin-resistant staphylococcus epidermidis *in vivo* and *in vitro*[J].Antimicrobial Agents and Chemotherapy,2013,57(10):5045–5052.

[9] 王伟东.新型抗菌蛋白的设计、筛选及其活性研究[D].硕士学位论文.杭州:浙江理工大学,2016.

[10] CESPEDES G F,LORENZON E N,VICENTE E F,et al.Mechanism of action and relationship between structure and biological activity of Ctx-Ha:a new ceratotoxin-like peptide from *Hypsiboas albopunctatus*[J].Protein and Peptide Letters,2012,19(6):596–603.

[11] FERNANDEZ D I,LE BRUN A P,WHITWELL T C,et al.The antimicrobial peptide aurein 1.2 disrupts model membranes via the carpet mechanism[J].Physical Chemistry Chemical Physics,2012,14(45):15739–15751.

[12] SHENKAREV Z O,BALANDIN S V,TRUNOV K I,et al.Molecular mechanism of action of β-hairpin antimicrobial peptide arenicin:oligomeric structure in dodecylphosphocholine micelles and pore formation in planar lipid bilayers[J].Biochemistry,2011,50(28):6255–6265.

[13] PARTON D L,AKHMATSKAYA E V,SANSOM M S P.Multiscale simulations of the antimicrobial peptide maculatin 1.1:water permeation through disordered aggregates[J].The Journal of Physical Chemistry B,2012,116(29):8485–8493.

[14] ZHANG L J,GALLO R L.Antimicrobial peptides[J].Current Biology,2016,26(1):R14–R19.

[15] YAN J X,WANG K R,DANG W,et al.Two hits are better than one:membrane-active and DNA binding related double-action mechanism of NK-18,a novel antimicrobial peptide derived from mammalian NK-Lysin[J].Antimicrobical Agents and Chemotherapy,2013,57(1):220–228.

[16] 张东东,尚德静.抗菌肽作为新型抗感染药物的潜力及应用前景[J].中国生化药物杂志,2016(1):178–182.

[17] SONG D G,ZONG X,ZHANG H W,et al.Antimicrobial peptide Cathelicidin-BF prevents intestinal barrier dysfunction in a mouse model of endotoxemia[J].International Immunopharmacology,2015,25(1):141–147.

[18] NARAYANA J L,HUANG H N,WU C J,et al.Epinecidin-1 antimicrobial activity:*in vitro* membrane lysis and In vivo efficacy against Helicobacter pylori infection in a mouse model[J].Biomaterials,2015,61:41–51.

[19] NIYONSABA F,USHIO H,HARA M,et al.Antimicrobial peptides human β-defensins and cathelicidin LL-37 induce the secretion of a pruritogenic cytokine IL-31 by human mast cells[J].The Journal of Immunology,2010,184(7):3526–3534.

[20] VELDHUIZEN E J A,SCHNEIDER V A F,AGUSTIANDARI H,et al.Antimicrobial and immunomodulatory activities of PR-39 derived peptides[J].PLoS One,2014,9(4):e95939.

[21] MALANOVIC N,LOHNER K.Gram-positive bacterial cell envelopes:the impact on the activity of antimicrobial peptides[J].Biochimica et Biophysica Acta (BBA):Biomembranes,2016,1858(5):936–946.

[22] FINDLAY B,ZHANEL G G,SCHWEIZER F.Cationic amphiphiles,a new generation of antimicrobials inspired by the natural antimicrobial peptide scaffold[J].Antimicrobial Agents and Chemotherapy,2010,54(10):4049–4058.

[23] HOANG V L T,KIM S K.Antimicrobial peptides from marine sources[J].Current Protein and Peptide Science,2013,14(3):205–211.

[24] LU Y,ZHANG T F,SHI Y,et al.PFR peptide,one of the antimicrobial peptides identified from the derivatives of lactoferrin,induces necrosis in leukemia cells[J].Scientific Reports,2016,6:20823

[25] SONG D W,KIM S H,KIM H H,et al.Multi-biofunction of antimicrobial peptide-immobilized silk fibroin nanofiber membrane:implications for wound healing[J].Acta Biomaterialia,2016,39:146–155.

[26] MANGONI M L,BHUNIA A.Editorial:Antimicrobial peptides in medicinal chemistry:advances and applications[J].Current Topics in Medicinal Chemistry,2016,16(1):2–3.

[27] SHAGAGHI N,PALOMBO E A,CLAYTON A H A,et al.Archetypal tryptophan-rich antimicrobial peptides:properties and applications[J].World Journal of Microbiology and Biotechnology,2016,32:31.

[28] 张 伟 , 宋 竟 婧 , 张 邦 治 , 等 . 多 肽 新 药 研 发 策 略 研 究 进 展 [J]. 中 国 科 学 : 化 学,2013,43(8):941–952.
[29] JUNG D,POWERS J P,STRAUS S K,et al.Lipid-specific binding of the calcium-dependent antibiotic daptomycin leads to changes in lipid polymorphism of model membranes[J].Chemistry and Physics of Lipids,2008,154(2):120–128.
[30] OTVOS Jr, L,CUDIC M,CHUA B Y,et al.An insect antibacterial peptide-based drug delivery system[J].Molecular Pharmaceutics,2004,1(3):220−232.
[31] RAI A,PINTO S,EVANGELISTA M B,et al.High-density antimicrobial peptide coating with broad activity and low cytotoxicity against human cells[J].Acta Biomaterialia,2016,33:64–77.
[32] OSUSKY M,ZHOU G Q,OSUSKA L,et al.Transgenic plants expressing cationic peptide chimeras exhibit broad-spectrum resistance to phytopathogens[J].Nature Biotechnology,2000,18(11):1162–1166.
[33] JAYNES J M,NAGPALA P,DESTÉFANO-BELTRáN L,et al.Expression of a cecropin B lytic peptide analog in transgenic tobacco confers enhanced resistance to bacterial wilt caused by *Pseudomonas solanacearum*[J].Plant Sciences,2002,89(1):43–53.
[34] OSUSKY M,OSUSKA L,HANCOCK R E,et al.Transgenic potatoes expressing a novel cationic peptide are resistant to late blight and pink rot[J].Transgenic Research,2004,13(2):181–190.
[35] 王青,张伟涛,徐彦召,等.抗菌肽的活性机制及其在养殖业中的应用研究进展[J].河南农业科学,2016,45(10):6–9,23.
[36] 曹立亭,胡松华.奶牛临床型乳房炎 Nisin 抗菌肽治疗后日产奶量及主要乳成分的变化[J].中国兽医学报,2010,30(12):1686–1688,1693.
[37] 刘红健,徐雅萍,倪涌城,等.抗菌肽对母猪生产性能及仔猪生长性能的影响[J].农学学报,2014,4(8):77–80.
[38] 侯振平,印遇龙,王文杰,等.乳铁蛋白素 B 和天蚕素 P1 对投喂大肠杆菌断奶仔猪生长及肠道微生物区系的影响[J].动物营养学报,2011,23(9):1536–1544.
[39] 黄木家,刘文娟,李永新.抗菌肽制剂替代血浆蛋白粉对断奶仔猪生长性能及健康状况的影响[J].中国饲料,2011(3):43–44.
[40] JIA X,PATRZYKAT A,DEVLIN R H,et al.Antimicrobial peptides protect coho salmon from *Vibrio anguillarum* infections[J].Applied and Environmental Microbiology,2000,66(5):1928–1932.
[41] 姜珊,王宝杰,刘梅,等.饲料中添加重组抗菌肽对吉富罗非鱼生长性能及免疫力的影响[J].中国水产科学,2011,18(6):1308–1314.
[42] 吕尊周,袁肖笑,蔡兆伟,等.抗菌肽对蛋鸡血清免疫指标及脾脏白细胞介素 2 mRNA 表达量的影响[J].动物营养学报,2011,23(12):2183–2189.
[43] 杨玉荣,梁宏德,卫红丽.鸵鸟皮肤抗菌肽对雏鸡免疫器官指数及 T 淋巴细胞数量的影响初探[J].中国农学通报,2009,25(20):46–48.
[44] 李有起.Nisin 在食品防腐作用中的研究进展[J].食品研究与开发,2012,33(4):233–235.
[45] SUDA S,D COTTER P D,HILL C,et al.Lacticin 3147-biosynthesis,molecular analysis,immunity,bioengineering and applications[J].Current Protein and Peptide Science,2012,13(3):193–204.
[46] 刘怀然,温赛,续丹丹.天然抗菌肽及其在食品工业中的应用[J].饲料研究,2016(14):5–12.
[47] TORNUK F,HANCER M,SAGDIC O,et al.LLDPE based food packaging incorporated with nanoclays grafted with bioactive compounds to extend shelf life of some meat

products[J].LWT-Food Science and Technology,2015,64(2):540–546.

[48] QUINTIERI L,PISTILLO B R,CAPUTO L,et al.Bovine lactoferrin and lactoferricin on plasma-deposited coating against spoilage *Pseudomonas* spp.[J].Innovative Food Science & Emerging Technologies,2013,20:215–222.

[49] 王俊杰,赵燕,涂勇刚,等.蛋源性抗菌肽的研究进展[J].食品科学,2013,34(9):399–403.

[50] LI Y F.Recombinant production of antimicrobial peptides in *Escherichia coli*:a review[J].Protein Expression and Purification,2011,80(2):260–267.

[51] 李冠楠,夏雪娟,隆耀航,等.抗菌肽的研究进展及其应用[J].动物营养学报,2014,26(1):17–25.

[52] AVITABILE C,NETTI F,OREFICE G,et al.Design,structural and functional characterization of a Temporin-1b analog active against Gram negative bacteria[J].Biochimica et Biophysica Acta (BBA):General Subjects,2013,1830(6):3767–3775.

[53] DONG N,MA Q Q,SHAN A S,et al.Novel design of short antimicrobial peptides derived from the bactericidal domain of avian β-defensin-4[J].Protein and Peptide Letters,2012,19(11):1212–1219.

[54] ZHANG W,LI J,LIU L W,et al.A novel analog of antimicrobial peptide Polybia-MPI,with thioamide bond substitution,exhibits increased therapeutic efficacy against cancer and diminished toxicity in mice[J].Peptides,2010,31(10):1832–1838.

[55] MORRIS C J,BECK K,FOX M A,et al.Pegylation of antimicrobial peptides maintains the active peptide conformation,model membrane interactions,and antimicrobial activity while improving lung tissue biocompatibility following airway delivery[J].Antimicrobial Agents and Chemotherapy,2012,56(6):3298–3308.

[56] REINHARDT A,NEUNDORF I.Design and application of antimicrobial peptide conjugates[J].International Journal of Molecular Sciences,2016,17(5):701.

[57] 李婷,江晓婉,叶青,等.采用美拉德反应提高黄鲫蛋白抗菌肽的抑菌活性[J].肉类研究,2012(1):14–17.

[58] GHAFFAR K A,HUSSEIN W M,KHALIL Z G,et al.Levofloxacin and indolicidin for combination antimicrobial therapy[J].Current Drug Delivery,2015,12(1):108–114.

[59] 王臣,张巫凡,牛明福,等.天蚕素类抗菌肽 CLP 的设计及其活性测定[J].中国预防兽医学报,2016,38(8):600–604.

[60] GRÖNBERG A,ZETTERGREN L,ÅGREN M S.Stability of the cathelicidin peptide LL-37 in a Non-healing wound environment[J].Acta Dermato-Venereologica,2011,91(5):511–515.

[61] 祁丽,姜宁,张爱忠,等.抗菌肽研发现状及其改造策略[J].中国畜牧兽医,2016,42(2):450–456.

[62] CARMONA G,RODRIGUEZ A,JUAREZ D,et al.Improved protease stability of the antimicrobial peptide pin2 substituted with d-amino acids[J].The Protein Journal,2013,32(6):456–466.

[63] CHAN L Y,ZHANG V M,HUANG Y H,et al.Cyclization of the antimicrobial peptide gomesin with native chemical ligation:influences on stability and bioactivity[J].ChemBioChem,2013,14(5):617–624.

[64] DUTTA D,KUMAR N,WILLCOX M D P.Antimicrobial activity of four cationic peptides immobilised to poly-hydroxyethylmethacrylate[J].Biofouling,2016,32(4):429–438.

Antimicrobial Peptides: Action mechanism, Application and Improvement Strategy

WANG Wujing[1,2] GAO Jinyan[1*] TONG Ping[2] CHEN Hongbing[2,3]

(1. *School of Food Science and Technology, Nanchang University, Nanchang* 330047*, China;* 2. *State Key Laboratory of Food Science and Technology, Nanchang University, Nanchang* 330047, *China;* 3. *Sino-German Joint Research Institute, Nanchang University, Nanchang* 330047*, China)*

Abstract: Antibacterial peptides are a kind of polypeptide with bacteriostatic activity. With many advantages, such as safety and non-toxic, wide antimicrobial spectrum, good stability, low bactericidal concentration, small molecular weight and weak sensitization, they become one of the research focuses in biological field. In this paper, research status of antimicrobial peptides and its applications were introduced, and the current problems and improvement strategy were analyzed. At the end, the future of the antimicrobial peptides was prospected.

Key words: antimicrobial peptides; bacteriostatic activity; application

*Corresponding author, professor, E-mail: gaojy2013@ncu.edu.cn （责任编辑 王智航）